



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207684

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 233/72

- (22) Přihlášeno 20 10 78
(21) (PV 6842-78)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 28 10 77
(78407) Lucembursko a od 19 05 78
(5465/78) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 06 84

- (72) Autor vynálezu BERNAUER KARL prof. dr., OBERWIL, LINK HELMUT dr., BASILEJ a
STOHLER HARRO dr., BINNINGEN (ŠVÝCARSKO)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE CO. AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ (ŠVÝCARSKO)

(54) Způsob výroby derivátů hydantoinu

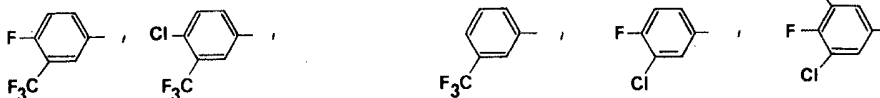
1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů hydantoinu obecného vzorce I,



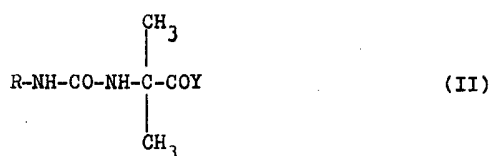
v němž

R znamená jednu ze skupin vzorců



Bylo zjištěno, že nové deriváty hydantoinu vzorce I získané podle vynálezu mají cenné terapeutické vlastnosti; mohou se tudíž používat jako léčiva. Tak například se tyto látky vyznačují antiandrogenním účinkem a mohou se tudíž používat jako antiandrogenně účinné prostředky, zejména k léčení nemocí souvisejících se zvýšenou androgenní aktivitou, jako je například akné, seborrhoea, hirsutismus a adenom prostaty. Zvláště výhodnou, antiandrogenně účinnou sloučeninou vzorce I je 3-(3-chlor-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin. Ty deriváty hydantoinu vzorce I, v němž R znamená jednu z prvních čtyř shora uvedených skupin, jsou účinné schistosomicidně a mohou se tudíž používat k léčbě a profylaxi bilharziósy. Zcela zvláště výhodné jsou s ohledem na svůj silný schistosomicidní účinek 3-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin a 1-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon.

Deriváty hydantoinu obecného vzorce I se mohou podle vynálezu vyrábět tím, že se cykлизuje sloučenina obecného vzorce II,



v němž

R má shora uvedený význam a

Y znamená skupinu-OR¹ nebo -NR²R³,

kde R¹ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a

R² a R³ znamenají oba alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

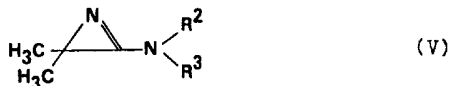
Výchozí amidy vzorce II, tj. sloučeniny vzorce II, v němž Y = -NR²R³, se mohou vyrábět reakcí substituované benzhydroxamové kyseliny obecného vzorce IV,



v němž

R má shora uvedený význam,

s derivátem aziridinu obecného vzorce B,



v němž

R² a R³ mají shora uvedený význam.

Reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, ether nebo dioxan, při teplotě místnosti nebo za mírného zahřívání, například na 50 °C.

Výroba výchozích esterů vzorce II, tj. sloučenin vzorce II s Y = OR¹⁰, kde R¹⁰ znamená nižší alkylovou skupinu, se může provádět reakcí sloučeniny obecného vzorce VI,



v němž

R má shora uvedený význam,

za bezvodých podmínek se sloučeninou obecného vzorce VII,



v němž

R¹⁰ má shora uvedený význam,

a jeden ze symbolů Z₁ a Z₂ znamená aminoskupinu a druhý znamená isokyanátovou skupinu -NCO.

Tato adiční reakce se může provádět také bez přísady rozpouštědel, tj. v tavenině nebo také zahříváním v inertním, bezvodém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, etheru, dioxanu, benzenu nebo toluenu. Teplota pro tuto reakci se pohybuje výhodně v rozmezí asi od 0 do 120 °C. Při práci v tavenině je nutno dbát na to, že vyšší teploty,

popřípadě delší reakční doby vedou k cyklizaci za vzniku odpovídajícího hydantoinu vzorce I. K izolaci výchozího esteru vzorce II se má tudíž reakce včas přerušit, což lze například provést chromatografickou kontrolou za použití chromatografie na tenké vrstvě. Je však výhodné neizolovat ester vzorce II, nýbrž nechat reakci probíhat až do vzniku příslušného hydantoinu vzorce I (jak je dále uvedeno).

Za účelem výroby karboxylové kyseliny vzorce II, tj. sloučeniny vzorce II s $Y = \text{hydroxyskupina}$, lze amid vzorce II rozpustit v inertním organickém rozpouštědle, jako například v methanolu, nebo ethanolu, a k tomuto roztoku přidat vodný roztok alkálie, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, a nechat reakční směs reagovat při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou bodu varu reakční směsi. Příslušná karboxylová kyselina vzorce II se získá obvyklým způsobem neutralizací vzniklé soli karboxylové kyseliny, například minerální kyselinou.

Cyklizace výchozích látek vzorce II podle vynálezu se provádí například za podmínek kyselé hydrolýzy, výhodně působením vodného roztoku minerální kyseliny, jako vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Hydrolýza amidů vzorce II se provádí výhodně v inertním organickém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu nebo dioxanu, a při teplotách kolem teploty místnosti, přičemž se může pracovat také při vyšších teplotách, například až při teplotách varu reakční směsi.

Cyklizace esterů karboxylových kyselin vzorce II se provádí výhodně v rozpouštědlech mísitelných s vodou, jako je aceton, methylethylketon, tetrahydrofuran, dimethoxyethan nebo dioxan. Výhodným cyklizačním činidlem je 6N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové a acetonu v hmotnostním poměru asi 1:1. Reakční teplota se výhodně volí při teplotě varu reakční směsi, přičemž se mohou používat také nižší reakční teploty, tj. teploty až do teploty místnosti, s příslušně delšími reakčními dobami. Výchozí estery vzorce II se mohou cyklizovat rovněž zahříváním bez rozpouštědla, tj. v tavenině.

Teplota pro tuto reakci v tavenině se pohybuje výhodně v rozmezí asi od 100 do 200 °C, zejména v rozmezí asi od 120 do 160 °C. Podle výhodného provedení se cyklizace provádí za použití sloučenin shora uvedených vzorců VI a VII, které jsou použitelné pro výrobu výchozích esterů vzorce II, přičemž reakce volbou vhodné reakční doby, popřípadě reakční teploty probíhá bez izolace intermediární vznikajícího esteru vzorce II až po žádaný cyklizační produkt, tj. hydantoin vzorce I. Reakce se může sledovat například chromatografií na tenké vrstvě.

Sloučeniny vzorce I jsou zčásti krystalické, pevné látky, které jsou relativně dobře rozpustné v nižších alkanolech, jako je methanol, nebo ethanol, v dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu a hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné, a zčásti také ve chlorovaných uhlovodících, jako je chloroform, methylenchlorid a tetrachlormethan, a relativně obtížně rozpustné v etheru, benzenu a vodě.

Jak již bylo uvedeno, mají sloučeniny vzorce I podle vynálezu antiandrogenní účinek. Tento účinek lze prokázat například následujícím pokusem:

Skupině 5 sterilních samců krys se denně po dobu 7 dnů aplikuje vždy 10 mg zkoumaného preparátu na 1 kg hmotnosti společně s 0,5 mg testosteronpropionátu na 1 kg subkutánně. 2 kontrolní skupiny vždy 5 krys nejsou ošetřovány, popřípadě je jim aplikován pouze testosteronpropionát. Hmotnostní úbytek ventrální části prostaty a semenného vaku udává stupeň antiandrogenního účinku.

Následující tabulka I obsahuje výsledky z několika pokusů.

T a b u l k a I

sloučenina	ventrální část pro- staty mg	semenný váček mg
kontrola	7,6 ± 0,4	6,3 ± 0,5
testosteronpropionát	69,0 ± 3,9	47,0 ± 3,1
3-(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)- -5,5-dimethylhydantoin + testosteron- propionát	25,0 ± 1,0	23,0 ± 1,6
kontrola	8,0 ± 0,4	6,3 ± 0,4
testosteronpropionát	59,0 ± 2,0	42,0 ± 1,6
3-(3-trifluormethylfenyl)-5,5-dimethyl- hydantoin + testosteronpropionát	35,0 ± 1,9	29,0 ± 1,4
3-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin + testosteronpropionát	21,0 ± 1,0	18,0 ± 0,9
kontrola	22,0 ± 2,0	48,0 ± 4,0
testosteronpropionát	184,0 ± 8,0	145,0 ± 7,0
3-(3,5-dichlor-4-fluorfenyl)-5,5-dimethyl- hydantoin + testosteronpropionát	72,0 ± 9,0	62,0 ± 3,0

Schistosomicidní účinek shora definovaných sloučenin podle vynálezu lze prokázat následujícími testem:

Myši se subkutánně infikují 60 cercáriemi krevničky střešní (*Schistosoma mansoni*). Asi 42 dnů po infekci se zvířata lx, popřípadě (při dalším pokusu) v průběhu 5 za sebou následujících dnů ošetří perorálně testovanými sloučeninami. Na 1 sloučeninu a 1 dávku (mg/kg) se používá 5 až 10 zvířat. Jako kontrola slouží 10 neošetřených zvířat. Sekce se provádí 6 dnů, popřípadě 2 až 3 týdny po ukončení ošetření. Vypreparují se páry červů v mezenterálních žilách, v dolní duté žíle a játrech a spočítají se. Vypočte se procentuální rozdělení párů červů v mezenterálních žilách, v dolní duté žíle a játrech a registruje se stav červů (žijící a usmrcení). Účinek preparátu se projevuje ve zvýšeném podílu červů v cévách jater a výskytem mrtvých červů.

Za účelem vyhodnocení se srovnává procentuální podíl živých a mrtvých párů červů v cévách jater jak u infikovaných, ošetřených zvířat, tak i u infikovaných, avšak neošetřených kontrolních zvířat. Určení VD_{50} (vermicidní dávka 50 %: dávka, usmrcující 50 % párů červů) se provádí metodou probitů.

Některé výsledky testu jsou shrnuty v následující tabulce II.

T a b u l k a II

sloučenina	VD_{50} mg/kg p.o.	
	dávkováno jednou	dávkováno pětkrát
3-(3-trifluormethyl-4-fluor- fenyl)-5,5-dimethylhydantoin	47	15
3-(3-trifluormethyl-4-chlor- fenyl)-5,5-dimethylhydantoin	59	29
3-(3-trifluormethylfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin	60	32
3-(3-chlor-4-fluorfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin		68

Toxický účinek na myši (pozorováno po 24 hodinách) byl rovněž zjištěn a vyplývá z následující tabulky III.

T a b u l k a III

sloučenina	LD ₅₀ mg/kg p.o.
3-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)- -5,5-dimethylhydantoin	1 250 až 2 500
3-(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)- -5,5-dimethylhydantoin	5 000
3-(3-trifluormethylfenyl)-5,5-dime- thylhydantoin	625 až 1 250
3-(3-chlor-4-fluorfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin	2 500 až 5 000
3-(3,5-dichlor-4-fluorfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin	1 250 až 2 500

Látky podle vynálezu se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují tyto látky ve směsi s organickým nebo anorganickým nosným materiálem vhodným pro enterální nebo parenterální aplikaci a farmaceutické účely jako je želatina, mléčný cukr, škrob, arabská guma, hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vazelína apod. Prostředky mohou být v pevné formě, například ve formě tablet, dražé nebo v kapalně formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou látky konzervační, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku nebo pufry. Mohou se přimíchávat také další terapeuticky účinné látky.

Účelné farmaceutické dávkovací formy obsahují asi 10 až 500 mg sloučeniny vzorce I.

Dávka se volí v soulase s individuálními požadavky. Tak například se mohou tyto sloučeniny aplikovat v dávkách asi od 0,1 mg/kg až asi 50 mg/kg na 1 den, a to perorálně.

Jakožto antiandrogenní prostředky použitelné dávkovací formy obsahují účelně asi 10 až 500 mg, výhodně asi 100 mg účinné látky. Dávka činí například asi 0,1 mg/kg až asi 10 mg/kg na 1 den p.o., výhodně asi 1 mg/kg na 1 den p.o. Účelně se tato dávka s ohledem na stav pacienta dává asi 3 až 8 měsíců denně.

Jakožto schistosomicidní prostředky použitelné dávkovací formy obsahují účelně asi 100 až 500 mg, výhodně asi 250 mg účinné látky. Tato dávka činí například asi 5 mg/kg až asi 50 mg/kg na 1 den p.o., výhodně 25 mg/kg p.o. na 1 den. Toto množství se může podávat v jediné dávce nebo v několika dílčích dávkách vždy podle požadavku pacienta a podle předpisu odborníka. Účelně se tato dávka s ohledem na stav pacienta aplikuje jeden nebo několik za sebou následujících dnů.

Vynález ilustrují následující příklady; teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

14,5 g (100 mmol) 3-chlor-4-fluoranilinu a 17,2 g (120 mmol) methylesteru 2-isokyanato-2-methyl-propionové kyseliny se roztaví při 140° a při této teplotě se tavenina udržuje 6 hodin. Intermediárně vzniklý methylester N-[(3-chlor-4-fluorfenyl)karbamoyl]-2-methylalaninu se neizoluje. Získaný 3-(3-chlor-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin se nechá vykristalovat ze směsi isopropylalkoholu, methanolu a methylenchloridu. Po 16hodinovém sušení za silně sníženého tlaku při 55° taje produkt při 165 až 166°.

Analýza pro $C_{11}H_{10}ClFN_2O_2$ (256,66):

vypočteno: C 51,48 %, H 3,93 %, N 10,91 %, Cl 13,81 %;
nalezeno: C 51,51 %, H 3,78 %, N 11,11 %, Cl 13,92 %.

P ř í k l a d 2

Způsobem uvedeným v příkladu 1 se z 3,5-dichlor-4-fluoranilinu a methylesteru 2-iso-kyanato-2-methylpropionové kyseliny a krystalizací ze směsi etheru a petroletheru získá 3-(3,5-dichlor-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin, který taje při 175 až 176°. Intermediárně vzniklý methylester N-[(3,5-dichlor-4-fluorfenyl)karbamoyl]-2-methylalaninu se neizoluje.

Analýza pro $C_{11}H_9Cl_2FN_2O_2$ (291,11):

vypočteno: C 45,39 %, H 3,12 %, N 9,62 %, Cl 24,36 %;
nalezeno: C 45,55 %, H 3,19 %, N 9,57 %, Cl 24,58 %.

Stejným způsobem se získá:

3-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin, teplota tání 111 až 112°.

P ř í k l a d 3

Roztok 8,00 g (23,6 mmol) ethylesteru N-[(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)karbamoyl]-2-methylalaninu ve 20 ml 6N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 20 ml acetonu se zahřívá na parní lázni a potom se zahustí. Vyloučený produkt se překrystaluje nejdříve z methylenchloridu a potom ze směsi methylenchloridu a petroletheru. Po 20 hodinách sušení za silně sníženého tlaku při 50° se získá 3-(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin o teplotě tání 152 až 153°.

Analýza pro $C_{12}H_{10}ClF_3N_2O_2$ (306,67):

vypočteno: C 47,00 %, H 3,29 %, N 9,13 %;
nalezeno: C 46,89 %, H 3,23 %, N 8,93 %.

Stejným způsobem se získá:

3-(3-trifluormethylfenyl)-5,5-dimethylhydantoin; teplota tání 105 až 106°.

Methylester N-[(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)karbamoyl]-2-methylalaninu, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit následujícím způsobem:

9,75 g (50 mmol) 5-amino-2-chlorbenzotrifluoridu a 7,15 g (50 mmol) methylesteru 2-iso-kyanato-2-methylpropionové kyseliny se roztaví při 80° a při této teplotě se tavenina udržuje 30 minut. Vykrytalovaný produkt se překrystaluje ze směsi isopropylalkoholu a methylenchloridu a suší se 20 hodin za silně sníženého tlaku při 50 °C. Získá se methylester N-[(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)karbamoyl]-2-methylalaninu, který taje při teplotě 141 až 142°.

Analýza pro $C_{13}H_{14}ClF_3N_2O_3$ (338,71):

vypočteno: C 46,10 %, N 8,27 %, H 4,17 %;
nalezeno: C 46,17 %, N 8,26 %, H 4,14 %.

Ester N-[(3-trifluormethylfenyl)karbamoyl]-2-methylalaninu, který se používá jako výchozí látka, lze vyrobit podobným způsobem (tavení 120 minut při 130°).

P ř í k l a d 4

Výroba tablet následujícího složení:

účinná látka vzorce I	100,0 mg
mléčný cukr	40,0 mg
kukuřičný škrob	34,0 mg
ethylcelulóza	4,0 mg
mastek	1,8 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	0,2 mg
	180,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem a po přidání roztoku ethylcelulózy v 16 ml methylenchloridu se směs granuluje. Granulát se vysuší při 40°, smísí se s mastkem a hořečnatou solí kyseliny stearové a směs se slisuje do tablet.

hmotnost jedné tablety	180 mg
obsah účinné látky v 1 tabletě	100 mg

P ř í k l a d 5

Výroba tablet následujícího složení:

účinná látka vzorce I	250,0 mg
mléčný cukr	100,0 mg
kukuřičný škrob	85,0 mg
ethylcelulóza	10,0 mg
mastek	4,5 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	0,5 mg
	450,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem a směs se smísí s roztokem ethylcelulózy ve 40 ml methylenchloridu. Granulát se vysuší při 40°, smísí se s mastkem a hořečnatou solí kyseliny stearové a tato směs se slisuje do tablet.

hmotnost jedné tablety	450 mg
obsah účinné látky v 1 tabletě	250 mg

P ř í k l a d 6

Výroba kapslí následujícího složení:

účinná látka vzorce I	100,0 mg
mléčný cukr	62,0 mg
kukuřičný škrob	12,0 mg
mastek	6,0 mg
	180,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem na homogenní směs, která se protlačí sítím a po přimísení mastku se plní do želatinových kapslí.

hmotnost obsahu 1 kapsle	180 mg
obsah účinné látky	100 mg

P ř í k l a d 7

Výroba kapslí následujícího složení:

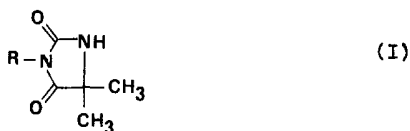
účinná látka vzorce I	250,0 mg
mléčný cukr	155,0 mg
kukuřičný škrob	30,0 mg
mastek	15,0 mg
	450,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem na homogenní směs, která se protlačí sítím a po přimísení mastku se plní do želatinových kapslí.

hmotnost obsahu 1 kapsle	450 mg
obsah účinné látky	250 mg

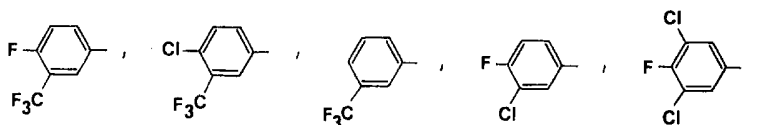
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů hydantoinu obecného vzorce I

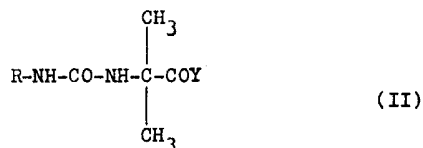


v němž

R znamená některou ze skupin



vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce II,



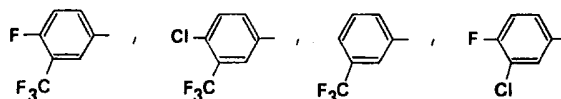
v němž

R má shora uvedený význam a

Y znamená skupinu $-\text{OR}^1$ nebo $-\text{NR}^2\text{R}^3$,

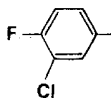
ve které R^1 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R^2 a R^3 znamenají oba alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě derivátů hydantoinu obecného vzorce I, v němž R znamená jednu ze skupin



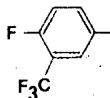
vyznačující se tím, že se jako výchozí látka používá sloučenina vzorce II, v němž R má shora uvedený význam a Y má význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 2 k výrobě 3-(3-chlor-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka používá sloučenina vzorce II, v němž R znamená skupinu vzorce



a Y má význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 2 k výrobě 3-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka používá sloučenina vzorce II, v němž R znamená skupinu vzorce



a Y má význam uvedený v bodě 1.